

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° 1384

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Marie-Désiré. MATHERON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 25 juin 1913, à Saint-Bonnet (Hautes-Alpes).

Aperçu sur l'Hormonothérapie Folliculaire
des Vulvo - Vaginites Blennorragiques
des Petites Filles

Président : M. MONDOR, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1939

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jean-Marie-Désiré MATHERON

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris.

Né le 25 juin 1913, à Saint-Bonnet (Hautes-Alpes).

Aperçu sur l'Hormonothérapie Folliculaire
des Vulvo - Vaginites Blennorragiques
des Petites Filles

Président : M. MONDOR, Professeur.

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, EDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—
1939

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.	STROHL.
Physique médicale	POLONOVSKI.	Robert DEBRÉ.
Chimie médicale	BRUMPT.	BAUDOUIN.
Bactériologie	ABRAMI.	MONDOR.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	LEROUX.	CHAMPY.
Pathologie et thérapeutique générales	TIFFENEAU.	HARVIER.
Pathologie médicale	TANON.	BALTHAZARD.
Pathologie chirurgicale	LAIGNEL-LAVASTINE.	FIESSINGER.
Anatomie pathologique	CHIRAY.	LOEPER.
Histologie	CARNOT.	CLERC.
Pharmacologie et matière médicale	Marcel LABBÉ.	LÈREBOULLET.
Thérapeutique	NOBÉCOURT.	
Hygiène et médecine préventive		
Médecine légale	H. CLAUDE.	GOUGEROT.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	GUILLAIN.	LEMIERRE.
Pathologie expérimentale et comparée	CUNEO.	GOSSET.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	GRÉGOIRE.	LENORMANT.
Clinique médicale	TERRIEN.	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.	JEANNIN.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEVY-SOLAI.	MOCQUOT.
Clinique des maladies des enfants	OMBREDANNE.	RATHERY.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LEMAITRE.	Pierre DUVAL.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	Maurice VILLARET.	TROISIER.
Clinique des maladies du système nerveux	MATHIEU.	LAUBRY.
Clinique des maladies infectieuses	Clavis VINCENT.	N...
Clinique chirurgicale	HAZARD.	HOVELACQUE.
Clinique ophtalmologique	MULON.	OLIVIER.
Clinique urologique	SANNIE.	VERNE.
Clinique d'accouchements		
Clinique gynécologique		
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		
Clinique thérapeutique médicale		
Clinique oto-rhino-laryngologique		
Clinique thérapeutique chirurgicale		
Clinique propédeutique		
Clinique de la Tuberculose		
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		
Clinique de cardiologie		
Clinique de neuro-chirurgie		
Assistance médico-sociale		
Professeurs sans chaire		

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	CHEVALLIER.. Pathologie médicale.
BARIÉTY Pathologie médicale.	COSTE Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	DOGNON Physique.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BEZANÇON	FUNCK Pathologie chirurgicale.
(Justin) Hydrologie.	GALLIARD Parasitologie.
BOULIN Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BULLIARD Histologie.	DE GAUDART D'ALLAINES, Patholo-
CATHALA Pathologie médicale.	gie chirurgicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES .. Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.

MM.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHEL Physiologie.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER ... Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ ... Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SÉZARY.

Clinique médicale.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 VELTER.

Clinique chirurgicale

MM.
 ECALLE.
 METZGER.

Clinique obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLÉ Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554629_0059

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

ET DE MA MÈRE

A MA TANTE ELISA

En témoignage de reconnaissance.

A MA TANTE LUCIENNE

A MA FEMME

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

Professeur de Pathologie Chirurgicale de la
Faculté de Médecine de Paris.
Chirurgien de l'Hôpital Bichat.
Officier de la Légion d'Honneur.

*L'expression de notre respectueuse gra-
titude.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET

MONSIEUR LE PROFESSEUR BEZANÇON

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BRECHOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR GANDY

MONSIEUR LE PROFESSEUR DARRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TOURAINE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHIRIE

Hommage respectueux.

INTRODUCTION

La multiplicité même des traitements qui ont été préconisés dans la vulvo-vaginite blennorragique des petites filles, indique qu'aucun d'eux n'a donné des résultats absolument satisfaisants et réguliers. Cependant à l'heure actuelle, deux traitements semblent prédominer. L'un chimique par les composés organiques du soufre, l'autre biologique, par la *folliculine et ses dérivés*. Tous deux ont à leur actif le plus grand nombre de succès. Ici nous ne discuterons que du traitement par la folliculine. Quoique remontant à peine à quelques années, ce traitement comporte déjà un nombre imposant de publications, de travaux importants et même de rapports. Malheureusement, les conditions de la guerre actuelle, le manque de temps et l'impossibilité de consulter la plus grande partie de la documentation, nous ont obligé à nous limiter aux principaux travaux parus au cours de ces deux dernières années. Nous nous rendons compte et nous nous excusons de ces lacunes qui seraient impardonnables dans des temps moins troublés.

Nous avons divisé notre travail en une première partie comprenant un aperçu histophysiologique et biologique de la muqueuse vaginale justifiant le traitement hormonal. Dans la deuxième partie, nous

mentionnerons le traitement proprement dit et ses résultats, sa posologie, ses échecs, ses incidents. Dans la partie bibliographique on trouvera les références bibliographiques les plus récentes; pour celles antérieures à 1936, on pourra se référer au rapport très détaillé de MARCEL en 1938.

APERÇU HISTOPHYSIOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE VAGINALE EFFETS DE LA FOLLICULINE

ALLEN (1922), puis LEWIS ont montré que l'injection de folliculine à des animaux de laboratoire, transformait la muqueuse vaginale infantile en une muqueuse adulte temporaire plus résistante à l'infection blennorragique et comportant une prolifération de l'épithélium vaginal, suivi d'une élimination de cette muqueuse. ESCARDO confirme ces faits. Aussi un état histologique se présente comparable à celui de l'adulte, rendant moins propice la vie du gonocoque que dans les voies génitales des petites filles.

Déjà antérieurement, dès 1912, ISCOVESCO observait une hyperplasie génitale chez des lapines vierges traitées par un extrait lipidique d'ovaire.

En 1913, ASCHNER, en 1915 FRANCK et ROSENBLOOM observèrent l'apparition d'une puberté précoce chez les animaux infantiles traités par des extraits analogues.

D'autre part, dans une étude récente, BENSON et ses collaborateurs rappellent que le sang du nouveau-né contient de la folliculine maternelle arrivant par la voie de la circulation placentaire. L'effet de cette hormone peut être constaté dans l'écoulement

vaginal pendant au moins cinq semaines après la naissance. Le vagin du nouveau-né est stérile, mais secrète un écoulement blanchâtre profus avec un pH bas, consistant en de grosses cellules épithéliales squameuses et quelques leucocytes bien fournis.

En peu de temps un frottis vaginal indique un nombre imposant de microorganismes. Les cellules épithéliales progressivement diminuent en nombre. A mesure que l'hormone œstrogène diminue dans le sang du nourrisson, survient un nouveau type de cellules, qui est arrondi et plus homogène. Ces cellules proviennent de la couche basale de l'épithélium et indiquent l'amincissement de la paroi épithéliale du vagin. Finalement, les grosses cellules épithéliales squameuses disparaissent presque complètement et sont remplacées par des cellules épithéliales rondes, et les leucocytes deviennent relativement nombreux. On peut observer des microorganismes de toutes sortes; beaucoup sont des cocci à gram négatif; des bacilles sont plus rarement vus. Ce type de frottis peut être constaté jusqu'au moment de la venue de la puberté ou d'une infection. Cette transformation peut être inversée par l'emploi d'une substance œstrogène.

En outre BENSON, STEER et SPEER se basant sur l'étude d'un cas personnel et ceux de la littérature (RUBIN et LÉOPOLD, SCHAUFFLER, REICHERT) déclarent que chez la fillette, sous l'influence d'une substance œstrogène le col utérin subit des modifications temporaires. Celles-ci semblent apparemment dépendre

d'une augmentation du stroma et du tissu glandulaire du col avec une augmentation consécutive de sa portion vaginale.

En 1928, ALLEN, après avoir administré 1000 unités rats de folliculine pendant 21 jours à des guenons impubères, constate :

1° Une augmentation du nombre des couches épithéliales de leur muqueuse vaginale qui passent de 4 à 8, à près de 30.

2° Une très forte augmentation du nombre des cellules kératinisées dans les frottis vaginaux.

Cependant, il faut ajouter qu'une involution rapide se produit dans la structure du vagin après la cessation de l'hormonothérapie.

MARCEL faisant une étude des frottis du point de vue cellulaire, note chez trois enfants d'innombrables cellules pavimenteuses, infiniment plus nombreuses qu'avant le traitement. Dans deux cas sur trois, il constate des grains de glycogène dans le protoplasme.

Sous l'effet de la folliculine, cet auteur observe une muqueuse considérablement hyperplasiée; riche en cellules claires d'aspect végétal, ressemblant à la muqueuse d'une hyperfolliculinique en pleine activité génitale.

Tous ces effets sont manifestes, mais en général transitoires.

Cependant en 1936, LEWIS et ADLER admettent qu'il faut interpréter ces résultats d'une manière différente. C'est l'acidification des sécrétions vaginales

sous l'influence du traitement hormonal qui serait en cause.

Il s'agirait d'une modification histo-chimique des sécrétions vaginales dans le sens de l'acidité que d'une simple modification de la structure histologique de la muqueuse.

Cette modification du milieu vaginal sous l'influence de la folliculine, nous l'étudierons dans le chapitre suivant.

ETAT DU MILIEU VAGINAL DE L'ENFANT. — EFFETS DE LA FOLLICULINE

Rappelons quelques travaux importants sur ce sujet :

Après un bref aperçu historique, VANVERTS et ses collaborateurs étudient dans leur rapport la *flore vaginale* de l'enfant avant et après la puberté.

Cette flore, normalement simple et homogène est formée de *cocci* (entérocoques-streptocoques-staphylocoques surtout), de *bacilles diphtérimorphes* et de *bacilles de Döderlein*.

Insistant particulièrement sur ce dernier bacille découvert par DÖDERLEIN en 1892, les rapporteurs rappellent ses principales caractéristiques : gros bâtonnet immobile, à Gram positif, aux extrémités effilées, tantôt isolé, tantôt en chaînettes, se cultivant sur des milieux riches en glucose ou en lactose et donnant alors des colonies faites de petits filaments irréguliers. Ce bacille acidifie les milieux de culture qu'il provoque, entravant le développement des colonies de streptocoques et de staphylocoques. C'est un bacille lactique.

On admet en général que ce bacille a une origine intestinale.

Les travaux effectués par divers auteurs ont dé-

montrés qu'à l'état normal la flore vaginale de l'enfant, suivant son âge, subit des variations très nettes.

A la naissance la cavité vaginale est stérile, se maintenant ainsi, pendant les premières heures de la vie (CRUICKSHANK); mais dès le deuxième jour on constate une flore vaginale constituée surtout par des staphylocoques blancs, alors qu'au 3^e jour le bacille de Döderlein se retrouve chez presque tous les sujets. Certains auteurs trouvent ce dernier entre 1 à 8 jours, le plus souvent à l'état pur (KESSLER et RÖHRS). A partir du 9^e jour, les sécrétions deviennent moins abondantes, le bacille de Döderlein ne se retrouve que dans 14 à 17 % des cas environ; la plupart des éléments sont constitués par des cocci.

Vers la puberté, il se produit de nouvelles modifications, la flore vaginale redevient celle du nouveau-né entre 3 et 9 jours, avec prédominance du bacille de Döderlein.

Cet aspect de la flore vaginale correspond à l'état normal; par contre dans les états pathologiques, tels que s'accompagnent de déchéance marquée générale de l'organisme, les sécrétions deviennent abondantes avec germes nombreux mais sans bacilles de Döderlein. Il en est de même pour les affections locales (vulvo-vaginites).

Dans un deuxième chapitre, les rapporteurs étudient « l'acidité du milieu vaginal, ses relations avec la nature de la flore bactérienne ».

Expérimentalement, HALL et LEWIS indiquent que les sécrétions normales de la guenon impubère sont

nettement alcalines (pH 7,5-8). Sous l'effet des injections sous-cutanées de folliculine, les sécrétions deviennent nettement acides (5,4-5,7). Quatre semaines après la fin des injections, le pH remonte à 8,6-8,8. Comme le font remarquer HUBER, LIÈVRE et DUPERRAT, on sait depuis longtemps que l'acidité du vagin adulte est défavorable au gonocoque (KELLY, 1908); in situ, le gonocoque ne survit pas dans un milieu dont le pH est inférieur à 6.

De nombreuses études ont été consacrées à la détermination du pH des sécrétions et notamment en rapport avec l'âge de l'enfant (KESSLER et RÖHRS). Alors que chez l'adulte les sécrétions sont acides dans 98,3 % des cas (LEHMANN), chez l'enfant le pH est neutre ou légèrement alcalin. Au cours des huit premiers jours de la vie, le pH oscille entre 4,8 et 5, puis dès la 2^e ou 3^e semaine, il s'élève à 5,3 avec présence constante du bacille de Döderlein. A partir de la 3^e à la 4^e semaine, le pH varie entre 5,0 à 6,0; plus tard, à partir de la 6^e semaine, le pH atteint rarement la neutralité, se maintenant entre 5 à 6,8 jusqu'à la puberté, moment où le pH devient acide en 8 jours.

Avec l'apparition des premières règles, sécrétions plus abondantes et abaissement du pH à 4,4-4,8 chez les sujets normaux.

Dans les cas pathologiques où l'affection retentit sur l'état général, il y a diminution de l'acidité, la réaction devient *alcaline*, la diminution de l'acidité semble en rapport avec la gravité de l'affection.

En résumé, l'acidité des sécrétions, importante à la

naissance, s'accroît pendant les tout premiers jours de la vie. Ensuite sa valeur diminue pour rester à peu près constante jusqu'à la puberté. A ce moment les sécrétions deviennent de nouveau très acides.

Les rapporteurs font remarquer qu'il existe une concordance étroite entre les variations de la valeur du pH vaginal et la nature de la flore microbienne. L'acidité est en rapport avec l'abondance du bacille de Döderlein; la neutralité est en rapport avec la richesse des sécrétions en germes pathogènes.

Cependant en recherchant la cause de cette acidité du milieu vaginal, on met en évidence la présence de l'acide lactique (MENGE, SCHRÖDER et KESSLER). Celui-ci n'est pas uniquement dû au bacille de Döderlein, puisqu'à la naissance, le vagin étant stérile, les sécrétions sont cependant fortement acides. Il se forme aux dépens du glycogène des cellules épithéliales de la muqueuse vaginale.

Aussi certains auteurs se sont-ils attachés à étudier les variations du glycogène en rapport avec l'âge; suivant CRUICKSHANK, dès la naissance au 5^e jour, on trouve des quantités très importantes de glycogène; diminution à partir du 9^e jour et puis disparition progressive jusqu'à la puberté, moment où il redevient de nouveau très abondant. L'abondance du glycogène concorde avec la richesse en bacilles de Döderlein. L'acidité du vagin normal adulte est en rapport avec la présence des cellules à glycogène de la muqueuse. La desquamation de ces cellules provoque la formation d'acide lactique par action enzymatique et bac-

térienne. Par contre, dans les états pathologiques où les sécrétions sont neutres ou alcalines on note également la disparition presque complète du glycogène.

Un fait est certain, c'est que chez les enfants présentant une vaginite blennorragique, la réaction est invariablement *alcaline*. Il se peut que la concentration variable des ions hydrogènes de la sécrétion vaginale aux divers âges puisse constituer un facteur déterminant la susceptibilité à l'infection. Plus l'enfant est jeune (nourrisson excepté), plus son pH est élevé (MARCEL).

L'influence des sécrétions ovariennes sur la microbiologie vaginale a été également démontrée par diverses recherches; l'hormone ovarienne en cause est la folliculine. Au cours des deux premiers jours de la vie, CRUICKSHANK a constaté la très grande abondance de la folliculine dans les urines qui disparaît entièrement vers le 9^e jour pour réapparaître à la puberté. En outre, l'injection de folliculine provoque une augmentation de l'acidité vaginale, une grande quantité de bacilles de Döderlein et l'apparition du glycogène. Ces divers faits prouvent que la teneur du glycogène est réglé en particulier par la folliculine. De ces notions se déduit et se comprend l'application thérapeutique si efficace de la folliculine dans les vulvo-vaginites blennorragiques des petites filles.

Aussi, LEWIS attribue-t-il les succès de l'hormonothérapie à l'acidification des sécrétions vaginales qui résultent quand l'épithélium infantile se transforme en celui du type adulte.

TE LINDE a noté une chute du pH 7,5 à un pH 5 dans ses cas traités, une acidité qui permet le développement des gonocoques in vitro.

MILLER pense qu'un régime cétogène acidifiant les urines augmente et entretient les résultats obtenus par la folliculinothérapie.

Par acidification vaginale réalisée par d'autres moyens, TE LINDE fut capable de nettoyer 12 des 17 cas traités, mais dans 4 cas l'infection récidiva de 11 jours à deux mois après.

Dans 5 cas, l'acidification seule ne put faire disparaître l'infection malgré que le traitement fut prolongé au delà du temps requis à une guérison par l'amniotine. Aussi TE LINDE pense-t-il que l'effet protecteur d'une muqueuse vaginale épaissie est également un facteur de guérison. Milieu acide et type adulte de la structure histologique de la muqueuse vaginale, telles doivent être les conditions favorables à une guérison.

TRAITEMENT

Rappelons d'abord que la vulvo-vaginite blennorragique des petites filles doit être différenciée d'une vulvo-vaginite simple ou catarrhale. — Celle-ci cède le plus souvent à de simples soins d'hygiène. Il n'en est pas ainsi des vulvo-vaginites blennorragiques; en général, d'origine *familiale*, (parent infecté, linges, éponges, etc.) ou *épidémique* (sièges de cabinets souillés, mêmes thermomètres dans les salles d'hôpitaux, etc.).

Cette vulvo-vaginite blennorragique présente le même tableau clinique que chez l'adulte; elle se caractérise cependant par sa ténacité, sa chronicité et sa résistance aux traitements classiques habituels (injections vaginales antiseptiques), disparaissant souvent spontanément à la puberté, après avoir persisté pendant des années. Il est vrai que la plupart des traitements étaient symptomatiques. Avec les recherches d'ALLEN, de LEWIS et d'autres, le traitement hormonal de la vulvo-vaginite blennorragique ouvre une thérapeutique nouvelle en s'appuyant sur une base physiologique justifiée.

Reproduisons, d'après GATÉ, MICHEL et DELBOS, le principe de l'utilisation de la folliculine dans le traitement des vulvo-vaginites gonococciques de la petite

filles : modifier, au moyen d'injection ou d'ingestion de folliculine, la muqueuse vulvo-vaginale pour lui permettre d'acquiescer à la fois des caractères histologiques, physiologiques et physico-chimiques nouveaux susceptibles de la rendre impropre au développement du gonocoque.

C'est à la suite de leurs constatations expérimentales que LEWIS, qui donna son nom à cette méthode, tenta des essais cliniques en 1933 en injectant par la voie sous-cutanée la folliculine à 8 fillettes atteintes de vulvo-vaginites blennorragiques. Les doses utilisées furent de 100 unités environ par jour; le total injecté variait entre 3.000 et 8.000 unités souris. Sur ces 8 cas il y eut 5 guérisons et 3 récurrences. La guérison fut confirmée par la disparition complète du gonocoque à l'examen bactériologique.

Consécutivement aux essais cliniques de LEWIS, paraissent en 1934 les travaux de BROWN, puis de HUBERMAN et d'ISRAELOFF. Reproduisons d'après GATÉ, la plupart des publications qui se suivent à un rythme accéléré.

En 1936, successivement, paraissent les études de NABARRO et SIGUY, de MILLER, de BOYD READING et de NOVAK; en septembre, de GOLDBERG, MINIER et SMITH; en octobre de WITHERSPOON, de TE LINDE et BRAWNER; de PHILIPS en novembre.

En janvier 1936, W. HOHORST et GASSMANN en Allemagne, puis MENNA et TREABY; en juin, LEWIS et ADLER font une première mise au point de la question. Les premiers en France, GATÉ et MICHEL font

connaître leurs résultats obtenus par l'hormonothérapie des vulvo-vaginites qu'ils confirment en novembre 1936. En juin le travail de MELLY JESS, en août LIMPER et HIERONYMUS.

En février 1936, travail de WILDE et WOLF. MARCEL écrit en 1938, qu'environ mille cas ont déjà été publiés avec cette méthode.

En 1936, en collaboration avec ADLER, à la suite de leur premier travail (1933), LEWIS rapporte 33 nouveaux cas de vulvo-vaginite blennorragique traités par la folliculine avec 30 résultats favorables obtenus en 20 jours environ.

Mais déjà après les premiers essais de LEWIS BROWN en 1934, publie 7 cas de vulvo-vaginite blennorragique chez des fillettes; il note la guérison après une période de temps variant entre 8 à 49 jours sans noter d'incidents, à part une congestion passagère des seins.

Dans six cas, la même année, HUBERMANN et ISRAELOFF obtiennent des guérisons, en 6 à 8 semaines; un de leurs cas fut traité exclusivement par voie buccale.

POGRATZ en 1934, traite 4 cas et constate la disparition du gonocoque en deux semaines environ.

READING en 1945, publie des résultats favorables dans 8 cas.

En Argentine, ESCARDO et SALZMANN (1936) publient 8 cas avec des résultats favorables.

En Allemagne, HOHORST et GASSMANN concluent que

ce traitement diminue nettement la durée de l'affection.

JESS traita 9 cas également avec des résultats très satisfaisants.

MARCEL a traité 6 fillettes atteintes de gonorrhée dont 3 cas anciens avec effet thérapeutique toujours satisfaisant.

En Roumanie, C. TATARU, JANCU et V. TATARU, puis M. A. JANCU (1937) relatent des résultats favorables.

BIEKEL (1937) note 3 cas de guérisons obtenus par de petites doses journalières de folliculine (1000 U. I.).

SCHACHTER-NANCY (1938) a traité 2 fillettes de 5 et 7 ans, qu'il put suivre pendant deux mois après la cure. Ces fillettes avaient déjà subi sans succès divers traitements (lavages et antiseptiques); la guérison fut obtenue après 8 et 11 semaines de traitement.

GATÉ et ses collaborateurs (1938) ont effectué l'hormonothérapie avec le benzoate de dihydro-folliculine chez 20 fillettes dont 8 étaient atteintes de vulvo-vaginite gonococcique et 12 de vulvo-vaginite banale. Les meilleurs résultats furent obtenus dans les cas gonococciques : 8 succès dans des délais toujours rapides, qui depuis se sont augmentés de deux autres cas.

Sur 12 cas, VOLAVSEK obtient des résultats satisfaisants; cependant à l'hormonothérapie, il associe un traitement local énergique.

BRAWNER et TE LINDE ont tenté de traiter la vulvo-vaginite blennorragique des petites filles en employant une hormone œstrogène sous forme d'*amnio-*

tine par la *voie buccale*, la *voie hypodermique* et des *suppositoires vaginaux*.

Les résultats du produit par la voie buccale et par la voie sous-cutanée d'une solution d'éthylène glycol se montrent nuis. Par contre, la solution huileuse par la voie hypodermique s'est révélée favorable dans 72 % des cas.

Le traitement sous forme de suppositoires vaginaux amena dans chaque cas la disparition de l'infection. Actuellement, ces auteurs ont guéri plus de 200 cas.

Ils ont revu 100 de leurs malades de trois mois à 2 ans et demi après la cessation du traitement; 98 d'entre eux étaient bien portants. On ne peut affirmer si les 2 cas restant représentent des récidives ou des réinfections.

Parmi les auteurs qui se montrent plus réservés on peut citer MILLER (1935). Sur 42 cas personnels traités par la folliculine, cet auteur eut : 19 guérisons complètes en quelques mois; 16 améliorations et 7 échecs. Toutefois, MILLER admet l'efficacité de la folliculine, même vis-à-vis des germes autres que le gonocoque.

BENSEN et STEER (1937) relatent des résultats encore plus médiocres : 7 guérisons sur 66 cas traités. D'autres auteurs subissent des échecs encore plus sérieux :

WITHERSPOON (1935) sur 10 cas, rapporte 10 échecs complets.

Il est vrai qu'il s'agissait de cas anciens et particu-

lièrement rebelles, dont l'infection durait déjà depuis 2-9 ans.

De même, DAVIES note des résultats négatifs; FISCHER (1936) est déçu des résultats obtenus.

Sur 20 enfants traitées, SCHIRNER n'obtint que 7 guérisons. La durée du traitement était toujours relativement longue — en moyenne 43,6 jours.

Cet auteur a constaté une amélioration des résultats en associant le traitement local; le temps du traitement se trouvait ramené en moyenne à 38,9 jours, alors que le traitement local seul comportait 47,7 jours.

WILDE et WOLF (1937) se montrent également adversaires de la méthode Lewis; dans leurs 7 cas, les résultats ne furent pas remarquables; il est vrai qu'ils ont utilisé une hormone folliculaire simple, peu efficace.

MENNA n'obtient que des résultats partiels et préconise l'association de l'hormonothérapie avec les lavages.

De toutes ces publications on peut conclure avec MARCEL que :

La folliculinothérapie paraît guérir la vulvo-vaginite dans 75 % des cas; 65 % des malades guérissent d'emblée, 10 % après récurrence.

WITHERSPOON est le seul expérimentateur qui n'ait enregistré que des échecs.

TECHNIQUE DE LA FOLLICULINOTHÉRAPIE.

Diverses voies d'introduction sont employées : *buccale, sous-cutanée, intramusculaire et vaginale.*

D'après MARCEL la voie sous-cutanée est employée dans 42 % des cas; intramusculaire (associée quelquefois à la voie buccale), dans 4 % des cas; buccale dans 6 % des cas; vaginale dans 38 % des cas.

D'après le même auteur la substance la plus souvent employée fut tantôt la dihydrofolliculine en solution hydroalcoolique, tantôt le benzoate de dihydrofolliculine en solution huileuse.

En ce qui concerne le dosage, rappelons d'abord que l'unité internationale a été définie comme la dix-millième partie d'un milligramme de folliculine cristallisée.

GATÉ et ses collaborateurs sont parmi les rares auteurs restés fidèles à la voie buccale; ils font ingérer 400 unités internationales chaque jour en 4 prises fractionnées de 50 gouttes. Vers le 8^e ou le 10^e jour, le gonocoque a disparu; on continue avec 100 gouttes seulement pendant 10 jours. Cependant il faut se guider suivant l'âge de l'enfant; on pourra poursuivre ou reprendre dans un deuxième temps s'il est nécessaire.

En Allemagne, HOHORST et GASSMANN (1936) ont suivi la technique suivante chez fillettes traitées :

10.000 unités internationales par voie intra-musculaire le premier jour et donnant ensuite par voie buccale 4.000 unités par jour, jusqu'à la disparition des gonocoques.

JESS (1936) traite 19 cas :

2.500 unités par jour par voie intra-musculaire, jusqu'à une dose totale oscillant entre 10.000 et 25.000 U. I.

MILLER « blanchit » l'enfant aussi vite que possible par des doses intra-musculaires quotidiennes de 100 U. R. jusqu'à l'apparition de la réaction de kératinisation. Une fois les gonocoques disparus, l'auteur consolide les résultats par des doses plus faibles pendant 2 à 3 mois. Sa statistique comprend 82 % de succès.

Pour lui, les infections anciennes paraissent guérir plus rapidement que les récentes.

Dans ses 2 cas, SCHACHTER-NANCY a procédé ainsi :

Injection intra-musculaire, un jour sur deux de 1.000 unités internationales de folliculine. Les jours intercalaires par la voie buccale des tablettes de folliculine de 1.000 U. I. Le total de folliculine administré s'éleva pour ces deux cas à 55.000 et 77.000 respectivement.

TE LINDE employait la folliculine (émniotine) sous forme de *suppositoires intravaginaux*.

Les soins d'hygiène habituels consistent unique-

ment dans le lavage de la vulve et des bains quotidiens.

Le soir, avant de se coucher, on introduit dans le vagin de l'enfant tous les jours un suppositoire d'amniotine contenant 1.000 U. I.

Les examens des frottis vaginaux se font toutes les semaines. Dès que le vagin réagit favorablement sous l'effet de l'hormone, la desquamation épithéliale commence. D'habitude il faut 2 semaines pour obtenir une réaction complète à l'œstrone. L'inflammation vulvaire disparaît et l'écoulement purulent diminue. Après le premier frottis négatif, TE LINDE continue le traitement pendant 2 semaines; si le résultat continue à se maintenir négatif on arrête le traitement.

En général la durée du traitement est d'un mois environ. Après la guérison l'enfant doit être réexaminé tous les mois pendant plusieurs mois.

Résumant les diverses techniques, MARCEL trouve que les doses fortes donnent incontestablement les meilleurs résultats.

Voie intra-musculaire : 10.000 unités par semaine, soit 1 mg. d'hormone.

Voie buccale : 200 gouttes par jour (4.000 unités, 4/10 de mgr.).

Voie vaginale : suppositoires de 1.000 unités par jour.

Comme en général, les doses utilisées ont été appliquées d'une manière purement empirique. HERRNBERGER chercha à établir exactement le dosage opti-

mum de la folliculine par de grandes séries d'examen avec contrôle continu de la structure épithéliale du vagin.

A l'aide de la simple méthode de frottis vaginaux de PAPANICOLAU, HERRNBERGER a examiné chez 62 enfants à des âges divers, le développement de l'épithélium vaginal après des doses introduites par la voie parentérale ou la voie buccale d'hormone folliculaire.

Les doses dans les diverses séries d'examen variaient entre 100 et 10 mille U. I. de benzoate d'œstradiol, données en une ou plusieurs fois. Les résultats furent les suivants :

Aussi bien après des injections de 10.000, de 5.000 et de 1.000 U. I. que des doses quotidiennes par la voie buccale de 5.000 et 1.000 U. I. de benzoate d'œstradiol, dans chaque cas on est arrivé à transformer l'épithélium vaginal à type infantile en un épithélium à type adulte. Les doses quotidiennes par la voie buccale de 500 U. I. n'ont donné aucun résultat thérapeutique nettement utilisables; des doses quotidiennes par la voie buccale données même pendant 40 jours consécutifs ne donnèrent lieu à aucun développement épithélial.

Les résultats de HERRNBERGER lui permettent de conclure que :

La muqueuse vaginale infantile d'une manière certaine et dans le temps le plus court atteint la dimension d'une muqueuse vaginale normalement développée de l'adulte après une injection intra-muscu-

laire unique de 10.000 U. I. d'une solution huileuse de benzoate d'œstradiol. Elle se maintient dans cet état par l'absorption buccale quotidienne de 1.000 U. I. de benzoate d'œstradiol.

Le *dosage optimum*, c'est-à-dire le traitement avec la quantité minima d'hormone nécessaire à la transformation de la muqueuse vaginale infantile sans causer d'effets secondaires nocifs et la maintenant dans cet état pendant toute la durée du traitement, ce dosage doit être de 1.000 U. I. par la voie buccale d'une solution alcoolique de benzoate d'œstradiol. Le temps nécessaire au développement complet de l'épithélium vaginal comporte environ 17 jours. Après cessation du traitement, il se produit, en 2 à 3 semaines environ, le retour à un aspect infantile vaginal.

La disparition du gonocoque est précoce (10 jours) ou tardive (40 jours); en moyenne 21 jours (MARCEL).

L'enfant régulièrement suivie reste le plus souvent négative, mais les récidives sont possibles, surtout si l'on n'a pas pris soin de traiter l'urètre ou l'anus, consolider le traitement et de mettre la malade à l'abri de réinfection (BENSON).

En résumé, l'injection, l'ingestion ou l'introduction vaginale de la folliculine, prescrite en doses suffisantes constitue un moyen de combattre le gonocoque d'une manière efficace dans le plus grand nombre de cas.

INCIDENTS.

En général les incidents relevés par les divers auteurs sont peu importants.

ESCARDO et SALZMAN considèrent cette méthode comme absolument inoffensive.

Les incidents qu'on releva au cours du traitement effectué par LEWIS furent quelques douleurs abdominales, un gonflement passager des seins, parfois une hyperémie des grandes lèvres.

WITHERSPOON note dans ses cas une hypertrophie des seins et de la vulve. NABRAD et SIGUY signalent des crampes abdominales.

HUBER, LIÈVRE et DUPERRAT relèvent dans leurs cas traités un léger développement de la glande mammaire, qui apparaît du 15^e au 25^e jour, sous forme d'un « disque dur sous-mamelonnaire » de 3 cm. de diamètre. Cette tuméfaction, écrivent-ils disparaît 3 à 4 semaines après l'arrêt du traitement. Par contre ils n'ont noté ni modification du mamelon, ni pigmentation, ni modification vulvo-vaginale, ni trouble psychique ou excitation génitale d'aucune sorte.

Dans tous les cas de HUBER et de ses collaborateurs, les enfants se sont maintenus en excellente santé générale et ont pris du poids.

NABARRO aurait observé quelques incidents hémorragiques.

DAVIES relève chez ses fillettes à la suite du traitement des cas de masturbation.

WILDE et WOLF ont observé comme incidents graves, de fortes hypertrophies; un onanisme intense dans 2 cas par augmentation notable des lèvres et du clitoris. Dans un cas, ils ont noté une vulvite très douloureuse.

GATÉ, MICHEL et DELBOS n'observent comme incident qu'un certain degré de congestion mammaire survenant au lendemain de l'injection et toujours très passagère. Les auteurs considèrent la recrudescence des pertes au lendemain de l'injection, comme une réaction de kératinisation qui préside précisément à la guérison. Ils n'ont relevé aucun retentissement général.

MARCEL relève comme incidents les plus fréquents la congestion mammaire avec gonflement des seins pigmentation aréolaire, érectibilité et développement du mamelon; l'apparition des poils pubiens.

Plus rarement, on note les hémorragies utérines, l'hypertrophie vulvaire (LEWIS, BROWN, WITHERSPOON).

Exceptionnellement, d'après MARCEL : douleur spasmodique péri-ombilicale (ARGENTIANO), réaction péritonéale (LEWIS), kyste mamelonnaire (LIMPER).

Mais chez nombre d'auteurs, ce sont les conséquences lointaines, de cette thérapeutique, qui les inquiètent et notamment sur le développement ultérieur de l'enfant.

Ainsi FISCHER craint un développement prématuré et exagéré des organes génitaux des fillettes encore

impubères, redoutant une maturation précoce, de même que WILDE et WOLF.

MENNA (1936) met en garde contre les conséquences possibles de ce traitement concernant le développement ultérieur des organes génitaux et de l'organisme entier.

MILLER se pose également la question s'il n'y aurait pas à la suite de l'hormonothérapie un retentissement possible inapparent sur les ovaires. Reproduisons d'après MARCEL, quelques-unes des objections soulevées par certains auteurs.

PHILIPPS et WITHERSPOON, se basant sur des faits expérimentaux constatés chez des guenons impubères, craignent l'inhibition de l'ovaire et des altérations atrophiques et fibreuses de l'organe.

MANGANOTTI appréhende un déséquilibre hormonal et l'augmentation de la prédisposition au cancer.

SCHACHTER-NANCY écrit que ces auteurs se demandent si cette thérapeutique ne détermine pas des altérations génitales importantes pour un certain temps tout au moins. Il se base surtout sur des recherches expérimentales de ZONDEK, GOORMAGHTIGH, CLAUBERG, MAURIZIO, BUNGER et d'autres qui ont noté des modifications dans le sens de la maturation, au niveau de l'utérus et des annexes sous l'influence des traitements prolongés avec de la folliculine.

Par contre, TE LINDE se basant sur des recherches cliniques et de laboratoire déclare que sous l'effet de cette hormonothérapie, pendant le temps affecté au traitement et avec les doses utilisées, il se produit au-

cune modification histologique des ovaires. La menstruation survient ultérieurement à l'âge normal. L'effet produit sur la muqueuse vaginale est transitoire et après la fin du traitement cette muqueuse reprend le type infantile en l'espace de 4 à 6 semaines.

Aux mêmes conclusions arrivent ALLEN et DIDDLE. L'examen de l'ovaire de guenons impubères avant et 30 jours après un traitement folliculinique intensif indique que les lésions ovariennes sont réduites et temporaires. Mêmes constatations chez la souris (SCHUMACHER).

MILLER constate une structure histologique normale de l'ovaire chez une enfant ayant reçu 100 U. R. de folliculine.

L'action de la folliculine est essentiellement passagère; ce fait est démontré par l'examen de l'épithélium vaginal (BUHMAN, TAVAREZ DE SOUZA et LEWIS).

En outre, la folliculine n'a pas d'action cumulative (HUBERMAN et ISRAELOFF).

MARCEL conclut que tous les auteurs qui ont pu suivre les enfants traitées il y a quelques années par la folliculine, ont constaté qu'elles sont toutes normalement menstruées et que les incidents qui ont pu survenir pendant le traitement ont été essentiellement fugaces.

CONCLUSIONS

1) La folliculinothérapie de la vulvo-vaginite blennorragique des petites filles, provoque des modifications histologiques de la muqueuse et une acidification du milieu vaginal les rendant impropres à la pullulation des gonocoques.

2) Le traitement par les dérivés de la folliculine peut mettre fin à certains cas rebelles de vulvo-vaginite blennorragique; il mérite d'être essayé au moins dans les cas où les méthodes locales habituelles ont échoué.

3) Cette hormonothérapie introduite par LEWIS en 1933 représente un progrès certain dans le domaine de la vulvo-vaginite blennorragique des petites filles.

4) Ce mode de traitement est employé par les voies buccale, sous-cutanée, intra-musculaire et vaginale.

5) La folliculinothérapie paraît guérir ces vulvo-vaginites dans 75 % des cas, après un laps de temps variant entre dix jours à plusieurs semaines.

6) Contrairement aux craintes exprimées par certains auteurs, l'effet de la folliculinothérapie suivant la technique employée est transitoire et ne provoque pas une maturité précoce.

Vu : Le Président de Thèse,
MONDOR,

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BENSON (A. R.). — Vaginite blennorragique chez les enfants. *Arch. Pediat.*, Oct. 1938, t. 55, pp. 632-638.
- BURPÉE (C. M.), ROBINOW (M.) et LESLIE (J. T.). — Vaginite blennorragique chez les fillettes traitées par l'œstrone (théeline), la fièvre et la sulfanilamide. *Amer. Jour. Dis. Child.*, Janv. 1939, t. 57, pp. 1-14.
- CHOLEWOWA (L.). — Blennorragie des organes urogénitaux chez les fillettes et son traitement par l'œstrine. *Nowiny lek.*, 15 avril 1938, t. 50, pp. 233-239.
- FONSECA et CASTRO. — Sur l'hormonothérapie des vulvo-vaginites infantiles. *Arch. Méd. Enf.*, Fév. 1938, t. 41, p. 73-79.
- FOZ (C.) et SIMONNARD (R.). — Traitement de la vulvo-vaginite infantile par la folliculine. *Rev. Gyn. e. d'Obst.*, Août 1938, t. 2, pp. 6976.
- GABRIELOVA (Z.). — Traitement de la blennorragie chez les enfants. *Casop. lék. česk.*, 6 janv. 1939, t. 78, pp. 29-31.
- GATÉ (J.), MICHEL (P. J.) et DELBOS (J.). — Les vulvo-vaginites infantiles; leur traitement par les substances œstrogènes. *Jour. Méd. Lyon*, 5 avril 1938, t. 19, pp. 225-232.
- HERRNBERGER (K.). — Action de l'hormone folliculaire sur l'épithélium vaginal de l'enfant. Contribution au dosage de l'hormone folliculaire dans la vaginite blennorragique des enfants. *Arch. f. Gyn.*, 1938, t. 167, pp. 506-530.
- Sur le dosage optimum de l'hormone folliculaire au cours de la vaginite blennorragique des enfants. *Deutsch. med. Woch.*, 23 déc. 1938, t. 64, N° 52, p. 1873.
- HOEPPNER DUTRA (L.). — Sur l'hormone folliculaire dans le traitement des vulvo-vaginites de l'enfant (12 cas). *Ann. brasil. de gynec.*, Octobre 1938, t. 6, pp. 326-353.

- HUBER (J.), LIÈVRE (J. A.) et DUPERRAT (R.). — Le traitement de la vulvo-vaginite gonococcique des petites filles par le benzoate de di-hydro-folliculine en injections sous-cutanées. *Bull. Soc. Pédiat. Paris*, Avril 1938, t. 36, pp. 277-285.
- JANCU (A.). — La folliculine dans le traitement de la vulvo-vaginite blennorragique chez les enfants. *Endocrinol. gynec. obst.*, Juill. 1937, t. 2, pp. 243-249.
- MARCEL (J. E.). — La vulvo-vaginite gonococcique des petites filles et son traitement. *Rev. franç. Gyn. Obst.*, Mai 1938, t. 33, pp. 396-439.
- PRATES (B.-R.). — Traitement de la vulvo-vaginite blennorragique infantile par la folliculine. *Rev. de gynec. e d'obst.*, Nov. 1938, t. 2, pp. 318-322.
- REBOIRAS (J.-J.). — Contribution au traitement de la blennorragie infantile. *Arch. argent. de pédiat.*, Mars 1938, t. 9, pp. 252-264.
- ROMANOWA (J.). — Traitement hormonal de la blennorragie chez les petites filles. *Przegl dermat.*, Sept-Déc. 1937, t. 32, pp. 405-416.
- SCHACHTER-NANCY (M.). — Le traitement hormonal des vulvo-vaginites infantiles de nature blennorragique. *Strasbourg, Méd.*, 5 janv. 1938, t. 98, pp. 1-3.
- SCHENKER (G.). — Traitement de la vulvo-vaginite blennorragique par l'hormone folliculaire. *Arch. f. Dermat. u. Syph.*, 1937, t. 176, pp. 331-336 et *Dermat. Ztschr.*, Nov. 1937, t. 76, pp. 210-225.
- TE LINDE (R.-W.). — Traitement de la vaginite blennorragique par l'hormone œstrogène; nouvelles recherches. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 14 mai 1938, t. 110, pp. 1633-1638.
- TE LINDE (R.-W.). — Vaginite blennorragique: nouvelle et simple méthode de traitement pour le praticien. *Urol. a. Cut. Rev.*, Nov. 1938, t. 42, pp. 817-818.
- THURY (J.). — Vulvo-vaginite blennorragique chez les fillettes. *Orvosi hetil.*, 24 avril 1937, t. 81, pp. 450-452.
- VANVERTS (J.), BOULANGER (P.), CRAMPON (P.) et LAINE (E.). — Microbiologie et physicochimie du milieu vaginal de l'enfant et de la jeune fille vierge. — *Rapport au VIII^e*

- Congrès de Gynécologie*, Lille, 27-30 mai 1939, pp. 47-58.
- VOLAVSEK (W.). — L'hormonothérapie de la vulvo-vaginite blennorragique. *Dermat. Wschr.*, 9 avril 1938, t. 106, pp. 410-414.
- WISHENGRAD (M.). — La vaginite blennorragique chez les enfants. *Jour Social. Hyg.*, Janv. 1938, t. 24, pp. 41-45.
- XXX. — Vulvo-vaginite des petites filles. *Lancet*, 23 avril 1938, I, pp. 960-965 et *Brit. med. Journ.*, 20 avril 1938, I, pp. 961-965.
- XXX. — Aspects cliniques et administratifs de la vulvo-vaginite chez les enfants. *Brit. Journ. Ven. Dis.*, Janv. 1939, t. 15, pp. 18-44.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
APERÇU HISTOPHYSIOLOGIQUE DE LA MUQUEUSE VAGINALE.	11
ETAT DU MILIEU VAGINAL DE L'ENFANT	15
TRAITEMENT	21
Technique de la folliculinothérapie	27
Incidents	32
CONCLUSIONS	36
BIBLIOGRAPHIE	37

